FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE - PARIS

66

ANNÉE 1973 - N°

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par BOIRON Olivier
né le 17-08-46 à Paris-15e

Présentée et soutenue publiquement le :

TITRE

Contribution à l'étude de l'hépatotoxicité de la rifampicine seule ou en association dans le traitement des tuberculoses pulmonaires

Président : M. B. Kreis, Professeur

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

-:-:-:-:-

ANNEE 1973

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par Olivier BOIRON

né le 17/08/46 à PARIS XV°

-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HEPATOTOXICITE DE LA RIFAMPICINE SEULE OU EN ASSOCIATION DANS LE TRAITEMENT DES TUBERCULOSES PULMONAIRES.

Président : M.B. KREIS - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

F A C U L T E DE M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

Professeurs titulaires

MM.	ANDRE R.	HEMATOLOGIE	MM.	HUGELIN A.	Physiologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie		LAPLANE R.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine		LE LORIER G.	Obstétrique
	CAROLI J.	Médecine		LOEPER J.	Médecine expérimentale-Immunologi
	CATINAT	Cardiologie		LOYGUE J.	Chirurgie
	CERBONNET G.	Chirurgie		MAROIS M.	Histologie
	CHALUT J.	Radiologie		MERGER R.	Obstétrique
	CHERIGIE Ed.	Radiologie		MILHAUD G.	Biophysique
	CHIGOT P.L.	Chirurgie Infantile		NICK J.	Neurologie
	CONTAMIN Fr.	Neurologie		ORCEL L.	Anatomie-Pathologie
	CONTE M.	Médecine		PERRA ULT M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie		POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	DEBRAY J.	Médecine		POLONOVSKI J.	Biochimie
	DRY J.	Médecine		RICHER G.	Néphrologie
	FLABEAU F.	Chirurgie			
	GERBEAUX J.	Thérapeutique			
	GIRARD F.	Physiologie			
	GOSSET J.	Chirurgie			
	GOLVAU J.J.	Parasitologie			

Professeurs sans chaire

MM.	BRICOUT F.	Bactério-Virologie		LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie		PICARD J.	Biochimie
M.	DUHAMEL G.	Hématologie		ROUX ch.	Embryologie
				PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie

MAITRES DE CONFERENCES

MM. AKOUN G. Médecine
Mme ARON D. Ophtalmo.
MM. AMSTUTZ P. Réanimation
APOIL A. Orth. Traum.
ARDAILLOU R. Physiologie
ATTAL Pédiatrie
BAUX S. Chirurgie
BOURY G. Chirurgie
CHOUARD Cl. O.R.L.
Mme COMBRISSON A. Hématologie
MM. DECROIX G. Pneumo-Phtisio.
DELIGNE JP Anesthésiologie
DOYON D. Radiologie
FONTAINE J.L. Pédiatrie
FOUET P. Thérapeutique

GAUTHER H. Physiologie
GRUNER M. Chirurgie Infantile
GUILMET Cl. Anesthésiologie
GUIRAUDON G. Anatomie
HERMAN D. Médecine
HUGUET Cl. Chirurgie

CHEYMOL G. Pharmacologie
CLOAREC M. Médecine

MM. HUGUIER M. Chirurgie
KRULIK M. Médec. Gle
LASFARGUES G. Pédiatrie
LAUGIER A. Radiologie
LEVY V.G. Médecine
MALAFOSSE M. Chirurgie
MENSCH B. Biophysique
MERY J. Ph. Néphrologie
Mme MIGNON Fr. Néphrologier
MM. NAJMAN A. Hématologie
NICOLLE M. Neurologie
OPOLON J. Médecine
PAQUELIN Fr. O.R.L.
PISSARRO B. Med. préventive
RAMPINI Cl. Biochimie

RICHARDET J.M. Pédiatrie
ROLAND J. Anat. pathol.
SALAT J. Obstétrique
SALMON Ch. Hématologie
SANTARELLI J. Obstétrique
WARGON H. Méd. Expérim.
WEINMANN S. Biochimie
WITCHITZ S. Cardiologie

Enseignants Associés

ELIAKIS Em. Médecine légale.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543921_0163

Enseignants Contractuels

M.C.A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie	MM. DUNET	Endocrinologie
	BRUEZIERE	Chirurgie Inf.	LOFFREDO	Obstétrique
	CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM. HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique	MIGNOT	Neurologie
	DES LAURIERS	Neurologie	SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie	VANNIER	Pneumologie

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HEPATOTOXICITE DE LA RIFAMPICINE SEULE OU EN ASSOCIATION DANS LE TRAITEMENT DES TUBERCULOSES PULMONAIRES.

EXPOSE DU PLAN GENERAL DE LA THESE

I) - INTRODUCTION :

a) - Historique

b) - Récent antituberculeux, extrêmement puissant, ayant contribué à l'étude de nouvelles modalités de traitement des tuberculoses pulmonaires.

c) - Mais, d'emblée a été soulevé le problème de son hépatotoxicité devant des observations tant cliniques que biologiques et histologiques, tendant à limiter le champ d'application de la Rifampicine.

d) - En fait, à la lumière des travaux récents, concernant essentiellement une connaissance plus approfondie des mécanismes de détoxication des drogues au niveau du foie, et faisant de la Rifampicine un inducteur enzymatique microsomal, le problème de l'hépatoxoxicité de la Rifampicine mérite d'être rediscuté.

II) - RAPPEL DE LA STRUCTURE CHIMIQUE DE LA RIFAMPICINE.

III) - PRINCIPALES PROPRIETES BIOLOGIQUES.

IV) - PRINCIPAUX ELEMENTS DE LA PHARMACODYNAMIQUE + ETUDE DU TAUX PLASMATIQUE

V) - ETUDE CRITIQUE DES PRINCIPAUX CAS D'ANOMALIES DES FONCTIONS HEPATIQUES, TENANT COMPTE EN PARTICULIER DE :

a) - Etude cytolyse isolée.

I) - aspect

2) - cinétique

b) - Etude des anomalies infracliniques de la bilirubine.

I) - principales anomalies observées

2) - signification théorique

c) - Etude des ictères en règles bénins.

I) - principaux aspects

2) - cinétique

d) - Etude des ictères graves.

I) - étude critique des facteurs associés.

e) - Enfin étude des données hématologiques.

I) - étude critique de leur signification

VI) - DISCUSSION ETIOLOGIQUE DES PRINCIPAUX TABLEAUX D'ANOMALIES HEPATIQUES DANS LE TRAITEMENT PAR LA RIFAMPICINE.

a) - valeur de l'antigène Australie dans le diagnostic d'hépatite virale.

b) - valeur du test de transformation lymphoblastique dans la suspision d'hépatite allergique.

e) - autres causes d'hépatopathies intervenant lors des ictères graves.

VII) - DISCUSSION DES PRINCIPAUX FACTEURS INTERVENANT DANS L'HEPATOTOXICITE DE LA RIFAMPICINE

a) - problème de l'état hépatique antérieur, de la dose et de la fréquence d'administration.

b) - problème de l'association rifampicine-isoniazide et responsabilité respective.

c) - autres situations en particulier interaction avec le métabolisme stéroïdien.

d) - schéma hypothétique d'explication des phénomènes hépatotoxique observés au cours des traitements par la rifampicine.

VIII - A COTE DE SON ACTION TOXIQUE, MISE EN EVIDENCE DU POUVOIR INDUCTEUR DE LA RIFAMPICINE

a) - déjà soupçonné devant l'observation de la baisse des taux sériques de rifampicine après le premier mois.

b) - mise en évidence chez l'homme.

c) - mise en évidence chez l'homme.

IX - CONDUITE PRATIQUE A TENIR CHEZ LES MALADES SOUS RIFAMPICINE

X - CONCLUSIONS

XI - BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION .

a) - historique :

La Rifampicine est née de la découverte en I957 du Streptomyces Mediterranei, isolé d'un échantillon de terre provenant de St Raphaël. Suceessivement, à la suite des travaux de SENSI et coll. ont été isolées en I959 la Rifamycine B., puis en I962 la Rifamycine SV tête de file des Rifamycines biologiquement actives et enfin en I965 a été mis au point un nouveau dérivé, dénommé Rifamycine AMP ou Rifampicine, qui à côté de ses propriétés antibiotiques générales, s'est immédiatement singularisée par son activité bactéricide vis-àvis des mycobactéries et en particulier du bacille tuberculeux.

b) - Mais, d'emblée, ont été soulevés deux ordres de problèmes concernant l'utilisation de la Rifampicine.

I) - la variabilité des taux plasmatiques, qui a reçu une explication satisfaisante par la mise en évidence d'un cycle entéro-hépatiqee.

2) - témoin de son hépatotoxicité, la réunion d'observations tant cliniques que biologiques et histologiques tendant à limiter le champ d'application de la Rifampicine.

c) - En fait, à la lumière des travaux récents, concernant essentidlement une connaissance plus approfondie des mécanismes de détoxication des drogues au niveau du foie, et faisant de la Rifampicine un inducteur enzymatique microsomal, le problème de l'hépatotoxicité de la Rifampicine mérite d'être rediscuté.

II - RAPPEL DE LA STRUCTURE CHIMIQUE DE LA RIFAMPICINE.

La Rifampicine est un dérivé semi-synthétique de la Rifamycine B, qui correspond sur le plan chimique à une hydrazone de la formyl-rifamycine S.V. Tout en restant très schématique, nous pouvons déjà signaler l'originalité de la Rifampicine tant par sa structure chimique que par ses propriétés antibiotiques par rapport aux autres familles d'antibiotiques actuellement connues.

En effet, successivement en I967, HARTMAN et coll. et, indépendamment UMEZAWA et coll., mettaient en évidence une action inhibitrice sur l'enzyme même qui eatalyse la synthèse du RNA bactérien, c'est-à-dire la RNA-polymérase. Parallèlement, ces mêmes auteurs, auxquels se joignaient WEHRLI et coll. vérifiaient expérimentalement que l'action d'inhibition de l'enzyme s'exerce bien sur la RNA-polymérase de E. COLI, bactérienne, mais non sur la RNA - polymérase des cellules de mammifères.

Ainsi, les Rifamycines agissent en formant un complexe avec la RNA - polymérase et enrendant cet enzyme impuissant à déclencher la synthèse de nouvelles chaînes de RNA.

III - PRINCIPALES PROPRIETES BIOLOGIQUES ET METABOLISME DE LA RIFAMPICINE.

D'après les travaux de S. FURESZ (Milan) (34), il a été montré que la Rifampicine est extrêmement active contre les germes GRAM$^+$, témoignant, d'autre part d'une activité assez satisfaisante contre quelques germes GRAM$^-$ et s'avère hautement active contre le M. TUBERCULOSIS qui seul retiendra notre étude. Néanmoins, nous citerons un travail interessant de cette équipe sur l'étude de la cinétique de l'activité bactéricide de la Rifampicine à des concentrations variables, allant de 0,5 à 80 g./ml. , sur des souches E. COLI K. I2 en milieu synthétique. D'après les résultats, il apparait que la mortalité est très rapide, sans période de latence et dépend de la dose employée. On en déduit que la pénétration de la Rifampicine et des intéractions avec les sites sensibles de la cellule bactérienne sont immédiates.

L'étude de l'activité inhibitrice de la Rifampicine vis-à-vis du M.TUBERCULOSIS in vitro et in vivo objective plusieurs éléments d'importance fondamentale. En effet, d'après les travaux de NITTI et coll., ARIOLI et coll. puis VERBIST (93) en Belgique, N. RIST et Mme GRUMBACH (39) en France, l'activité inhibitrice de la Rifampicine étudiée in vitro s'avère très généralement satisfaisante mais variable selon les milieux utilisés. La contentration inhibitrice pour NITTI et coll. est de 0,0I mcg./ml. en milieu de DUBOS, de 0,5 mcg. en milieu de YOURMANS-sérum et de 5 mcg. en milieu de Lowenstein-Jensen. Ces résultats furent retrouvés par la plupart des expérimentateurs.

L'appréciation de la valeur inhibitrice de la Rifampicine apparut encore plus nettement in vivo. Chez l'animal, en effet, la dose minimale varie avec les conditions de l'expérience également, mais à un moindre degré. Chez le cobaye, elle nécessite la dose de 20 mg./kg. Chez la souris, la dose minimale active est de 5 mg./kg. La différence observée entre le cobaye et la souris tient probablement au taux sérique dix fois moins élévé chez le premier animal que chez la souris. En effet, PALLANZA et coll. (67) ont montré que deux heures après l'administration per os de Rifampicine à raison de IO mg./kg., on observait dans le sérum un taux moyen de 6,I5 mcg./ml. chez la souris, contre 0,5 à 0,2 gamma chez le cobaye. Par ailleurs , les travaux de Mme GRUMBACH et N. RIST (39) (I3) (I4), soulignent en outre deux éléments : la rareté des mutants résistants à la Rifampicine et la puissance de son activité bactéricide à la fois in vitro et in vivo. In vitro, des ensemencements lourds de la souche H37Rv, en présence de concentrations croissantes, mettent en évidence le petit nombre de mutants résistants aux concentrations élévées (I p. IO^8), alors que dans des conditions comparables, la proportions de mutants résistants en présence d'isoniazide ou de streptomycine est beaucoup plus importante (I p. IO^5 à I p. IO^6). In vivo, la résistance de la Rifampicine ne se développe

chez la souris que dans 20 à 50 % des cas, alors que la résistance de l'INH se développe pratiquement toujours. Ce fait, confirmé sur des souches sauvages, semble pouvoir être rapporté également au petit nombre de mutants résistants. Néanmoins, la présence de ces mutants de résistance dangereuse souligne le danger de la monothérapie pour la Rifampicine. En effet, qui dit " peu de bacilles résistants " vis-à-vis d'une drogue, dit nécessité d'une drogue associée, mais également peu de bacilles à combattre par cette dernière. Parmi les nombreux antituberculeux, l'isoniazide semble particulièrement adapté en association à la Rifampicine; en effet, lors d'un traitement curatif (25 mg. de chacun des deux médicaments), la Rifampicine permet d'obtenir après six mois la négativation du poumon et de la rate dans la totalité des animaux sacrifiés. Par comparaison, l'association d'isoniazide et de Streptomycine n'aboutit après six mois de traitement qu'à II % de négativation et ce n'est qu'après douze à dix huit mois qu'on arrive à la négativation de 90 % des animaux. A noter qu'avec des doses faibles (5 mg./kg.) , l'activité de la Rifampicine diminue considérablement et est inférieure à celle de 5 mg./kg. d'isoniazide (I4).

IV - PRINCIPAUX ELEMENTS DE PHARMACODYNAMIQUE.

(23 - 24 - 33 - 34 - 35 - 78)

A l'inverse de la rifamycine RV, la Rifampicine est remarquablelment bien absorbée par la muqueuse gastro-entérique. En effet, chez le rat, après prise orale d'une dose de IO mg./kg., on observe au bout de la deuxième heure une concentration plasmatique supérieure à 2 micro-g./ml. Ce facteur d'absorption joue un très grand rôle, comme nous le reverrons plus loin, dans l'existence d'un cycle entéro-hépatique, qui prolonge remarquablelment le séjour dans l'organisme de la Rifampicine.

Après absorption orale, la Rifampicine s'accumule précocemment, et en très grande quantité dans le foie atteignant des concentrations de 22 à 27 mcg/g. de foie. Sa diffusion est très satisfaisante dans les différents parenchymes, surtout dans les poumons à la fois chez l'animal et chez l'homme, le taux d'antibiotique étant au moins égal, et le plus souvent supérieur à celui trouvé dans mle plasma. Seule est à souligner l'absence de diffusion presque totale ou nulle de la Rifampicine dans le système nerveux central. Véhiculée dans le secteur plasmatique, la Rifampicine est liée à une protéine vectrice dans une proportion de 80 à 85 %, seule la partie libre étant biologiquement active. Un point extrêmement important à considérer est le rapport entre les propriétés lipophiles et hydrophiles de la molécule, qui vont conditionner le passage de la barrière membrannaire. Ainsi la fraction diffusible de laRifampicine est absolument

indissociée, expliquant la haute activité de laRifampicine.

Parallèlement, à la captation hépatique, l'élimination se fait essentiellement par voie biliaire; en effet, les taux dans la bile sont IO à 20 fois supérieurs à ceux du sang et peuvent atteintre 500 mcg./ml. Mais il existe un plateau au delà duquel les concentrations biliaires ne s'élèvent plus, en rapport direct avec la capacité d'excrétion du foie, saturé à partir de doses égales ou supérieures à 40 mg./kg. (23 - 24)

Comme l'ont prouvé MAGGI et coll. (58), la Rifampicine s'élimine dans la bile sous deux formes, tout au moins dans les premières heures suivant la prise : . 50 % de laRifampicine sont éliminés dans la bile sans aucun changement, subissant un véritable cycle entéro-hépatique; réabsorbée par la muqueuse intestinale, laRifampicine est captée par le foie et passe dans le sang. L'existence de ce cyle entéro-hépatique est particulièrement mise en évidence par la chute des taux biliaires après dérivation biliaire externe, et explique la persistance de taux sanguins longtemps élévés malgré une dose unique.

. 50 % sont éliminés sous forme désacétylée comme l'ont prouvé les études chromatographiques en couche mince, cette réaction enzymatique se situant au niveau du réticulum endoplasmique lisse, comme nous le reverrons dans un autre chapître. Cette désacityl-rifampicine subit également un cycle entéro-hépatique, mais ne passe pas dans le sang et s'élimine dans les selles. La désacétylation atteint IOO p. cent vers la sixième ou septième heure suivant la prise orale. Dans les urines la désacétylation n'est jamais complète et la désacétyl-Rifampicine représente uniquement 30 à 60 p. cent de la Rifampicine totale.

Maintenant, en s'aidant de l'étude des taux plasmatiques de Rifampicine donnant une vue globale de cette dernière, nous allons étudier les différents facteurs modifiant les taux de Rifampicine.

A l'encontre de la plupart des médicaments, qui, donnés à la même dose en mg./kg. procurent des taux plasmatiques sensiblelment identiques d'un sujet à l'autre, et surtout stable tout au long de l'évolution, la Rifampicine se singularise par la variation dans le temps des taux plasmatiques avec une diminution progressive portant surtout sur les taux quotidiens à la huitième heure comme l'ont montré les travaux de P. CONSTANS, BROUET ainsi que BASTIN et PECHERE (20 - 9 - IO)

A la période initiale, on ne peut fixer un chiffre standard du taux plasmatique de Rifampicine, ce taux variant avec le durée du traitement. Ce n'est en effet que durant la première semaine de traitement que l'on observe les taux les plus élévés de l'ordre de 0,7 mcg./ml. pour une dose de I5 mg./kg. chez l'homme. Ces taux constituent un plafond, chez des sujets aux fonctions hépatiques normales; ils peuvent être rapprochés des études expérimentales publiées, dont les chiffres plus élévés résultent d'une prise unique..

Il existe une assez grande variabilité des taux plasmatiques, d'un jour à l'autre chez le même malade, et entre les malades. Chaque sujet peut présenter des variations importantes du taux plasmatique d'un jour à l'autre (de l'ordre de plus ou moins 30 %); c'est durant les trois ou quatre premières semaines que ces oscillations sont importantes et fréquentes. Après un mois, lorsque l'adaptation métabolique s'est faîte, les chiffres deviennent plus stables.

Chaque malade parait avoir une réaction un peu particulière et ses taux plasmatiques sur 24 heures dessinent une courbe différente, qui semble rester fixe chez un même malade. Très schématiquement , on peut distinguer trois sortes de réponses : soit pic de concentration élévé, décroissance rapide avec taux tardifs bas, dessinant une courbe pointue; soit pic moins élévé, mais décroissance plus lente avec taux tardifs plus élévés donnant une courbe aplatie; enfin de très rares sujets présentent en permanence des taux initiaux et tardifs forts; c'est le cas des sujets présentant des altérations hépatiques.

Comme l'ont prouvé FURESZ et Coll. (33 - 34) (mais à partir de la dose en mg./24 h.) , la relation entre la dose ingérée et les taux plasmatiques n'est pas linéaire. On peut remarquer, en effet, sur des courbes établies après un mois de traitement environ que pour des doses de I0 à I5 mg./kg., les taux moyens à partir de la seizieme heure sont sensiblement identiques et toujours inférieurs à I mcg./ml.; qu'en revanche, avec 20 mg./kg., on observe un relèvement considérable des chiffres tardifs et, à partir de la seizième heure, des taux à peu près triples de ceux décrits précedemment. Néanmoins, on peut retenir en pratique qu'une dose unique de I5 mg./kg. assure constamment des taux sériques supérieurs à I mcg./ml. durant au moins I2 heures. En comparant ces résultats à ceux publiés par divers auteurs (9 - I4) concernant la même dose, mais en deux prises, il semble bien que le rendement en contentration plasmatique soit meilleur avec une forte dose en prise unique, qu'avec le même dose en deux prises.

Variations avec la fonction hépato-biliaire : Comme nous l'avons vu, chez le rat, l'existence d'une fistule biliaire diminue la Rifampicinémie, constituant un argument solide en faveur d'un cycle entéro-hépatique. Chez l'homme dans le travail de CONSTANS (20), il apparait qu'à dose voisine en mg./kg. l'existence de pertubations des fonctions hépatiques, sans ictère, avait pour effet d'augmenter très sensiblement les taux plasmatiques. Il semble donc que ces malades (parallèlement à la rétention de la BS.P.) l'élimination biliaire ou le catabolisme enzymatique de la Rifampicine soient ralentis.

Variation des taux plasmatiques dans les traitements prolongés : dès I967, NINNI et coll. avaient observé que chez les malades en traitement prolongé on constatait une tendance à la réduction des taux plasmatiques. Une étude quantitative a permis de sérier un peu mieux le problème. Ainsi dans les traitements prolongés, on observe une diminution qui est bien évidente dans la phase décroissante de la courbe; par contre on n'a pas de réduction ultérieure après le premier mois.

Après avoir suspendu le traitement pendant un mois, les courbes de Rifampicinémie atteignent encore une fois le niveau initial et elles le dépassent. Ce phénomène peut être expliqué, comme nous le reverrons, par la stimulation des enzymes microsomaux soulignant le haut pouvoir inducteur de la Rifampicine.

A côté de ces facteurs, on a mis en évidence des phénomènes de compétition qui s'exercent principalement à trois niveaux :

- au niveau biliaire : la Rifampicine retarde nettement l'élimination de la B.S.P. Au contraire, les opacifiants administrés par voie veineuse, tel le Biligraphin, prennent le pas sur elle et font monter ses taux sanguins.(2 - 35)

- au niveau de l'absorption intestinale, les opacifiants biliaires administrés par voie orale sont absorbés préférentiellement à la Rifampicine et abaissent les taux sanguins de celle-ci. Il en est de même lors des périodes d'absorption digestive, au cours desquelles les aliments interfèrent avec son absorption, entraînant une diminutionde son taux sanguin. Ainsi, en accord avec presque tous les auteurs, il est préférable d'administer la Rifampicine à jeun, dans le but de réaliser des taux plasmatiques considérablement plus élévés.

Il existe enfin des phénomènes de compétition au niveau des protéines vectrices : ainsi le P.A.S. déplace la Rifampicine de ses liaisons protéiques et permet la libération d'une quantité plus ou moins importante de Rifampicine libre donc active (35)

V - ETUDE CRITIQUE DES PRINCIPAUX CAS D'ANOMALIES DES FONCTIONS HEPATIQUES LORS DES TRAITEMENTS PAR LA RIFAMPICINE SEULE OU EN ASSOCIATION.

Dès le début des essais cliniques à propos du traitement de la tuberculose par la Rifampicine seule ou en association, a été soulevé le problème de son hépatotoxicité devant l'observation d'anomalies tant cliniques que biologiques et histologiques. Même à l'heure actuelle, il est extrêmement difficile de se faire une idée précise de son hépatotoxicité, l'étiologie de ces anomalies restant encore obscure, sans compter les cas d'association pathologiques fortuites, en particulier de l'hépatite virale.

Avant de discuter les principaux tableaux observés, nous essaierons de donner un aperçu des anomalies hépatiques tâchant d'en définir la valeur réelle que nous pouvons leur accorder.

Dans la plupart des séries, comportant un échantillonnage polymorphe pour lesquelles un bilan hépatique et une ponction biopsie hépatique ont été pratiqués systématiquement avant et pendant le traitement, on ne compte pas d'altérations hépatiques, si ce n'est une pertubation de l'épreuve à la B.S.P.; phénomène constamment rencontré du fait du métabolisme particulier de la Rifampicin toujours réversible après 24 heures suivant l'arrêt de la thérapeutique (I5 - 5 - 7 - 8 - II - I7 - 2I - 26 - 27 - 28 - 50 - 52 - 53 - 56 -69 - 63 - 89 - 90)

Cependant, la pratique d'examens biologiques de contrôle a montré, dans moins de 5 p. cent des cas environ, une élévation assez discrète des transaminases parfois des phosphatases et une élévation intra-clinique de la bilirubine. (I6 - I7

L'élévation isolée des transaminases est le phénomène le plus couramment observé, et il importe de discuter la dignification à donner à ces anomalies.

On ne s'attardera pas sur les situations pathologiques au cours desquelles on observe avant tout traitement par la Rifampicine, une élévation des transaminases comme l'ont montré LEVI-VALENSI et coll. (56) chez des malades présentant une tuberculose pulmonaire grave, c'est-à-dire des tuberculoses très étendues ou très bacillifères, où les pertubations des transaminases peuvent atteindre une proportion notable de tuberculeux de l'ordre de I5 % environ. L'explication de ces anomalies des transaminases au cours des tuberculoses graves peut-être, en dehors bien évidemment de tout trouble hépatique antérieur, mise sur le compte d'une hypoxie comme l'ont montré RUEFF et Coll. chez des insuffisants respiratoires chroniques en voie de décompensation.

Quoiqu'il en soit, ce problème est mineur dans le sens où, avant de parler de pertubations des transaminases induites par la Rifampicine, il est nécessaire de posséder un bilan biologique hépatique avant tout traitement.

Beaucoup plus importante par contre est l'étude de la dynamique de ces pertubations. Plusieurs points méritent notre attention :

- d'une part, la date de survenue des pertubations des transaminases; d'après la plupart des auteurs, la pente ascendante de ces pertubations se situe entre le premier et le trentième jours (50, 64), la survenue plus tardivement d'anomalies des transaminases est quasiment exceptionnelle, à tel point que l'on peut mettre en doute, dans ces cas la responsabilité du traitement. Ainsi le caractère stéréotypé de l'apparition des troubles constitue un argument de poids en faveur de l'origine médicamenteuse des pertubations des transaminases, facteur qui devra toujours être pris en considération lors de la discussion d'anomalies des transaminases (50)/

Un autre point important est que cette augmentation ne semble nullement en rapport avec l'importance du taux initial et se retrouve tout aussi bien chez des sujets dont les S.G.P.T. sont à 50 % de la norme avant même tout traitement. (64). Quoiqu'il en soit l'élévation des transaminases est dans la majorité des cas peu importante et reste loin des taux observés dans les hépatites virales en particulier (I6 - I7).

Enfin un des points des plus importants concerne l'évolution des transaminases lors de l'arrêt ou de la poursuite du traitement par la Rifampicine En effet, si lors des premiers essais cliniques l'attitude générale préconisait l'arrêt du traitement par la Rifampicine où l'on assistait régulièrement à un retour à la normale des principales pertubations dans une période s'échelonnant sur un mois environ; l'attitude actuelle a été de restreindre progressivement les périodes d'arrêt, voire de poursuivre le traitement aux mêmes doses ou à des doses inférieures. Nous citerons à ce propos un travail de B. KREIS et coll. (50) concernant une étude randomisée sur I06 -tuberculoses pulmonaires;en dehors des problèmes de doses et de modalités de traitement sur lesquels nous reviendrons ultérieurement, cette étude permet de préciser l'évolution des anomalies des transaminases. Sur ce groupe 26 cas d'anomalies des transaminases ont été observés, dont I3 restèrent isolés. Les périodes d'arrêt furent progressivement dégressives : - ârrêt de 9 jours (II^{è}- 20^{è} jour). Avant traitement, S.G.P.T. à 34 u. (unité Frankel). Au I0è jour 550. On arrête la Rifampicine le I1è jour. Les S.G.P.T. sont à 460 u, Le I3è jour; 380 u.le I7è jour. On reprend la Rifampicine le 20è jour, mais à dose moindre;

au 24è jour, S.G.P.T. à 25 u., mais au 33è jour S.G.P.T. à 360 u. La Rifampicine est cependant continuée.

Au 36è jour, S.G.P.T. à I40 u., au 40è jour, S.G.P.T. à 28 u. Le traitement a été poursuivi par la Rifampicine pendant six mois sans incident.

Arrêt de 5 jours (I5è - 20è jour). Avant traitement, S.G.P.T. à 25 u.; au I5è jour, S.G.P.T. à I50 u. Arrêt de la Rifampicine. Le 20 è jour, S.G.P.T. à .60 . Reprise de la Rifampicine. Au 30è jour, S.G.P.T. à IO u. Traitement poursuivi sans incident.

Arrêt de O jour. Dans huit cas d'élévation isolée des transaminases, il a été décidé de continuer le traitement. L'élévation des transaminases s'est faîte entre le 8è et le IOè jour pour 3 malades (aux taux respectifs de 80, I05, 2IO u.) : les transaminases au I5è jour se montrèrent normales (respectivement I4, I4, I7 u.). Chez les trois autres malades, l'élévation des transaminases a été observée au I5è jour (aux taux respectifs de IOO, IIO, et I35 u. les transaminases au 30è jour se montrèrent normales (respectivement 35, 20, 45). Dans un cas l'élévation se fît au 35è jour à I44 u. : le 40è jour, les S.G.P.T. retombaient à 45 u.

Cette étude montre clairement que, premièrement, la période où l'on constate l'élévation des transaminases S.G.P.T. avec une fréquence significative se situe entre le 8è et le I5è jour du traitement; deuxièmement, d'après les arrêts progressivement dégressifs du traitement, le retour à la normale du taux des transaminases S.G.P.T., ne semble pas être influencé par la poursuite de la prise de Rifampicine.

L'étude des anomalies infra-cliniques de la bilirubine est très interessante car elle permet déjà une approche théorique des processus toxiques de la Rifampicine au niveau de la cellule hépatique.

Nous reprendrons à ce propos une étude de P. Capelle et coll. (I5) portant sur l'étude du comportement de la bilirubine après ingestion d'une dose unique de 600 mg. de Rifampicine chez 6 sujets au foie normal et chez 6 sujets présentant une cirrhose confirmée histologiquement. Trois heures après ingestion de la Rifampicine les taux sériques de Rifampicine étaient respectivement de I7,08 $\pm$ 5,60 microg./ml. pour les sujets cirrhotiques et de IO,38 $\pm$ 3,68 microg./ml. pour les sujets au foie normal. Parallèlement les taux de bilirubine trois heures après l'ingestion objective que parmi les six sujets au foie normal, cinq d'entre eux présentent une élévation importante de la bilirubine non conjuguée ainsi que de la bilirubine totale passant de 0,87 mg./IOO ml. à I,5I mg./IOO ml. Parmi les six sujets cirrhotiques il y avait une augmentation beaucoup plus

nette de la bilirubine; ainsi la bilirubine totale s'élève dans un rapport de 75 % et il est à noter que cette élévation se produit essentiellement au dépend de la bilirubine non conjuguée mais aussi au dépend de la bilirubine conjuguée. Ces anomalies du métabolisme de la bilirubine induites par la prise de Rifampicine conduisent à quelques conclusions. L'élévation de la bilirubine non conjuguée, jointe à des pertubations de l'épreuve à la B.S.P. portant surtout sur la première pente de disparition du colorant, témoigne d'une mauvaise captation de la bilirubine par la cellule hépatique; s'il ne semble pas que ce phénomène soit à rapporter à une quelconque inhibition de la bilirubine UDP-glucuronyl transférase, son taux et on activité étant tout à fait normal, l'on pourrait suggérer que cette compétition affecte les premiers temps du captage des anions organiques par la cellule hépatique impliquant par celà même l'existence hypothétique d'un transporteur commun pour la Rifampicine la bilirubine et la B.S.P.. Une autre explication possible de ce phénomène serait que la compétition s'exerce au niveau de la protéine acceptrice intra-cytoplasmique, capable de concentrer les anions organiques dans la cellule hépatique (54).

D'autre part, l'élévation de la bilirubine conjuguée, spécialement chez les cirrhotiques, suggère, qu'à côté des phénomènes de captation, le dernier temps du métabolisme de la bilirubine, à savoir l'excrétion biliaire soit aussi intéressée. Ce phénomène est bien connu et a déjà été décrit pour d'autres antibiotiques, telle la novobiocine (ERLINGER 1966) (32). Quoiqu'il en soit, ce type de compétition induit par la Rifampicine, peut être considéré comme fonctionnel à ces doses et toujours réversible à l'arrêt de la thérapeutique

A côté de ces pertubations purement biologiques, dont la signification est en règle bénigne comme nous l'avons vu, la question des ictères est la plus préoccupante.

Déjà dans un premier temps, il est extrêmement difficile de fixer la fréquence de ces ictères. La plupart, des auteurs admettent unefréquence de l'ordre de 5 % (56 - 21 - 10), mais il apparâit qu'à la lumière d'enquêtes étiologiques poussées, le nombre d'ictères que l'ont peut réellement attribuer à la Rifampicine soit beaucoup moins important; ainsi dans une série de MORERE et coll. (63) à partir d'un chiffre global de 6 % d'ictère, il n'a été retenu, après une discussion étiologique poussée qu'I,6 % d'ictères qui peuvent être de façon certaine rattachés à la Rifampicine. Sans pousser plus avant la discussion que nous reprendrons dans un autre chapître, nous allons essayer de dégager les traîts communs de ces ictères.

La date d'apparition de l'ictère est schématiquement comparable à celle décrite lors des pertubations isolées des transaminases, à savoir s'échelonnnant

lors du premier mois suivant le début du traitement par la Rifampicine, avec un pic s'observant surtout entre le 8è et le 20è jour.

Il s'agit en règle générale d'un ictère discret avec urines foncées et selles plus ou moins décolorées, d'apparition progressive, le plus souvent nu. Il peut-être précédé dans quelques cas d'urticaire, mais jamais de la phase pseudo-grippale typique d'une hépatite virale. Le foie est le plus souvent de volèume normal; il n'y a pas de splénomégalie. (I6 - 52 - 53).

Biologiquement, il existe une hyperbilirubinémie mixte, à très nette prédominance conjuguée, le taux des transaminases est modérément élévé; enfin les tests de floculation dont le thymol, peuvent être positifs et les phosphatases alcalines augmentées. Au total, il s'agit d'ictères modérément cytolytiques et cholestatiques. Quant aux ictères à bilirubine libre, comme l'ont rapporté MORERE et coll. (64), témoin d'une simple compétition, ils sont exceptionnels A l'image des phénomènes décrits précédemment concernant l'évolution des cytolyses isolées, ces ictères semblent se comporter de façon identique.
Néammoins, la question de savoir si la poursuite de la Rifampicine modifie oun non l'évolution de ces ictères, comporte moins de données étant donné le risque encouru beuacoup plus grand qu'au cours des cytolyses pures. Néanmoins, dans la série de B. KREIS et coll. (50) qui vomportait six cas d'ictères francs, il a été procédé à des arrêts de la Rifampicine de I6 jours dans un cas, I4 jours dans un autre, 9 jours dans trois cas, 6 jours dans un et enfin 4 jours dans un cas. Le traitement repris à dose moindre, et au moins pendant deux mois après la période ictérique, n'a compris aucun incident. En effet, cette reprise effectuée lors d'une amélioration des phénomènes de cytolyse, ne s'est jamais accompagnée d'une reprise de ces derniers. De même dans une série de MORERE et coll. (63) portant sur dix ictères dont sept sont vraisemblablement d'origine virale comme l'atteste la positivité de la recherche de l'antigène australie, deux fois après un mois d'arrêt, le traitement est repris dans inconvénients. D'autre part, trois ictères étaient dus à l'INH seul, comme l'atteste la positivitéz du test de transformation lymphoblastique, deux fois le traitement par la Rifampicine est continué, l'un après I5 jours d'arrêt; l'autre sans interruption. Au total, s'il est sage de suspendre le traitement pendant la phase aigue de cytolyse, la reprise du traite ent par la Rifampicine, en dehors bien entendu d'une sensibilisation élective à la Rifampicine, lors de la phase régénérative ne semble pas modifier l'évolution.

Enfin dans de très rares observations, on assiste à la ksurvenue d'un ictère grave évoluant rapidement vers le coma hépatique et la mort, constituant une complication redoutable. Néanmoins dans ce cas, il est extrêmement difficile d'incriminer le rôle de la Rifampicine dans la génèse de ces accidents, l'analyse des décès soulignant l'importance des facteurs d'accompagnement, comme nous le reverrons (64 - 90).

Enfin un dernier élément, pouvant rendre compte de l'hépatotox icité de la Rifampicine, est représenté par l'analyse histologique de ponctions biopsies hépatiques pratiquées soit de façon systématique, soit lors d'ictères. Ici, encore une fois, le problème est ardu, car si l'on a pu décrire des lésions essentiellement à type d'inflammation s'accompagnant d'une discrète cytolyse, évoquant une hépatite toxique médicamenteuse, ces anomalies n'ont absolument rien de spécifique (92); c'est souligner la difficulté d'interprétation de ces résultats. Dans un travail de BONNEAU et coll. (7), regroupant trente observations de P.B.H. pratiquées systématiquement avant et après deux mois de traitement, il n'est noté aucune apparition de lésions hépatiques ou aggravation de lésion existante au cours du traitement par la Rifampicine. Par ailleurs, il est à noter une amélioration ou la disparition de la stéatose dans tous les cas cités; mais bien évidemment la regression de la stéatose dépend de nombreux facteurs indépendants de la Rifampicine.

Ainsi la pratique de la ponction biopsie hépatique offre un intérêt non pas tant pour affirmer l'origine médicamenteuse de troubles hépatiques, que pour préciser l'état antérieur du foie, voire de confirmer une autre étiologie.

Après l'exposé des différentes anomalies hépatiques ainsi que de leur évolution lors des traitements par la Rifampicine, il importe dès lors de préciser les argèments de nature étiologique permettant de fixer de façon plus sûre la responsabilité de la Rifampicine dans la survenue de ces incidents voire d'accidents.

VI - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES PRINCIPAUX TABLEAUX D'ANOMALIES HEPATIQUES LORS DES TRAITEMENTS PAR LA RIFAMPICINE.

Cette discussion est centrée essentiellement sur le dépistage de l'hépatite virale épidémique ou d'inoculation, d'autre part sur la recherche d'une hypersensibilité cellulaire aux différents antituberculeux utilisés, susceptibles d'hépatotoxicité, représentés en majeure partie par l'isoniazide et bien entendu la Rifampicine.

A cette fin, en dehors des arguments cliniques plaidant en faveur d'une hépatite virale, telle l'existence d'une phase prodromique pseudo-gripppale typique, la notion de transfusion, un examen de laboratoire prend une importance considérable : c'est la recherche de l'antigène australia.

En effet, sa présence lors d'un épisode cytolytique signe de façon quasi certaine l'étiologie virale (le nombre de porteurs sains est insignifiant puisqu'il n'excède pas 0,I5 % sur 20.000 donneurs de sang testés par ROPARTZ. Néanmoins son absence n'exclue pas le diagnostic d'hépatite virale, puisque dans 50 % des cas sa recherche peut être négative.

D'autre part à la recherche d'une hypersensibilité médicamenteuse, la pratique du test de transformation lymphoblastique est indispensable. Basé sur le fait que les lymphocytes immunocompétents sont capables d'une véritable régénération vers le stade blastique en présence de substances vis à vis desquelles le sujet est en état d'hypersensibilité. Cette intérprétation implique cependant une réserve : la positivité, si elle traduit l'hypersensibilité vis à vis d'une substance donnée, n'affirme pas pour autant la responsabilité de cette substance dans le tableau pathologique constaté. Cette responsabilité ne peut être affirmée formellement que par l'épreuve d'exclusion et de réintroduction médicamenteuse.

Ce test est d'autre part important quant au mécanisme éventuel de l'hépatotoxicité: en effet, un médicament peut être à l'origine d'une hépatite, soit parce qu'il est doué de propriétés toxiques vraies, soit parce qu'il déclanche chez le sujet qui l'absorbe des réactions d'hypersensibilité. La toxicité commune vraie, qui détermine des lésions hépatiques proportionnelles à la durée où à l'importance du traitement, est habituellement décelée par l'expérimentation animale avant l'usage thérapeutique. Il arrive pourtant que certains médicaments réputés non toxiques aux doses usuelles, provoquent une hépatopathie chez des sujets porteurs d'un déficit enzymatique congénital ou acquit·

Seule la toxicité individuelle par hypersensibilité peut être décelée par le test de transformation lymphoblastique. Elle est le fait de médicaments, de loin les plus nombreux, responsables d'accidents hépatiques imprévisibles liés à une réaction allergique du sujet qui les reçoit. Dans le diagnostic des hépatopathies ainsi réalisées, seuls les arguments de fréquence ont jusqu'ici permis de distinguer des médicaments plus volontiers responsables les uns d'hépatites cytolytiques, les autres d'hépatites cholestatiques.

C'est souligner l'intérêt qu'acquiert la positivité du test de transformation lymphoblastique aux médicaments utilisés:en présence d'une hépatite médicamenteuse elle constitue une présomption en faveur de l'origine allergique de l'hépatite.

Pour illustrer la valeur de la pratique de ces deux examens, nous allons reprendre un travail de Morère et coll. (63). 24 cas de perturbations hépatiques ont été observés chez 250 malades, comprenant 13 ictères cliniques et 11 perturbations purement biologiques. 9 malades ont vraisemblablement été atteints d'hépatite virale; en effet, chez 8 d'entre eux, outre l'histoire clinique évocatrice, la recherche de l'antigène Australia a été positive une ou plusieurs fois. Parmi ces 8 cas, l'antigène a été découvert à l'occasion d'un ictère 7 fois, une fois seulement la recherche s'est avérée positive dans une cytolyse pure.

Il est possible de rattacher ce cas à une hépatite anictérique. Enfin, malgré la négativité de la recherche d'antigène Australia, un ictère paraît pouvoir être mis sur le compte d'une hépatite virale, tant était typique le tableau clinique. Dans tous les cas, les délais d'apparition de l'hépatite ont été de plusieurs mois après le début de l'hospitalisation, et il n'existe aucune corrélation évidente avec le début du traitement. A ces arguments positifs, s'opposent quelques arguments négatifs: dans deux cas, à la positivité de la recherche de l'antigène Australia, s'ajoutait un test de transformation lymphoblastique positif une fois pour l'Isoniazide, et une fois pour la Rifampicine. Malgré ces discordances, l'histoire clinique, le profil biologique et la présence de l'antigène Australia incite à admettre qu'il s'agissait d'hépatite virale.

A la lumière de ces éléments il est possible de préciser la place qu'il faut donner aux différents critères étiologiques: les uns sont d'ordre clinique et certainement de la plus grande importance, tel en particulier, le délais d'apparitic. En effet, si la survenue des anomalies se situe lors du premier mois, faisant suspecter une origine toxique comme l'ont montré Kreis et coll. (50), la survenue plus tardive tend à infirmer cette hypothèse, l'hépatite virale prenant le pas. Ainsi, dans les périodes intermédiaires, la recherche de l'antigène Australia peut être décisive.

Chez 10 autres malades, les arguments cliniques et biologiques incitent à mettre en cause le traitement. En effet, une ou plusieurs recherches d'antigène Australia ont été négatives et le test de transformation lymphoblastique a toujours été positif pour un seul médicament; 4 fois pour la Rifampicine et 6 fois pour l'Isoniazide. Dans 4 cas ou le test de transformation lymphoblastique a été positif pour la Rifampicine, les délais d'apparition se sont étagés entre dix jours et neuf mois après le début du traitement. Chez ces quatre malades la Rifampicine a été interrompue et n'a été réintroduite que deux fois, à cause du risque qu'offre cette épreuve en cas de cytolyse. Dans un de ces cas, la réintroduction a été suivie d'une réapparition des troubles biologiques qui a imposé l'arrêt définitif; dans l'autre cas, la réintroduction à demie dose n'a pas empêché l'évolution favorable. Dans les six cas ou le test de transformation lymphoblastique a été positif pour l'Isoniazide, le traitement a été poursuivi sans changement dans les trois cas sans ictère; il a été au contraire arrêté lorsque s'est produit un ictère et aucune épreuve de réintroduction n'a été tentée. Dans ces cas, il semble logique d'attribuer la responsibilité à l'Isoniazide, dont la toxicité bien que rare est connue de longue date.

Mais cette enquête se trouve encore compliquée par le fait que, si l'on peut dans certains cas prouver une hypersensibilité à la Rifampicine seule où à l'Isoniazide seule, il semble que ce soit surtout l'association Rifampicine-Isoniazide qui possède un haut pouvoir hépatotoxique, comme nous le verrons plus loin, et ceci en dehors d'un état d'hypersensibilité créé par l'un où par l'autre.

A côté de cette discussion de loin la plus importante, il importe d'éliminer les autres causes d'hépatopathies fortuitement associées. Cette recherche prend une signification toute particulière dans les cas d'ictère grave. Ainsi, lors du XVIè Congrès Nqtionql de Bordeaux en 1970 (11), sur une étude regroupant 626 malades, il avait été rapporté 7 cas d'ictères mortelles, proportion à première vue déconcertante. L'analyse de ces 7 cas décès permet de préciser l'importance des facteurs d'accompagnement. En effet, il a été noté un adéno-cancer du foie , quatre cirrhotiques confirmés, en mauvais état général dont l'un était en décompensation ictéro-ascitique, dont un autre présentait un diabète associé; enfin, un vieillard de 80 ans en état de dénutrition. Il reste un cas non expliqué, sans hépatopathie antérieure recevant l'association Rifampicine 20mg/kg, Isoniazide 450mg et Ethambutol 1g.

D'autre part, dans une série de Morère et coll. (64), il avait été noté deux cas d'ictères graves; mais là encore il s'agissait dans le premier cas, d'un cirrhotique connu qui est mort d'un syndrome ictèro-ascitique à la suite d'une prescription malencontreuse de PAS-Ethionanide dont les effets sur le foie cirrhotique sont bien connus. Dans l'autre cas, il s'agissait d'un grand vieillard, chez qui l'ictère apparut quelques jours après l'arrêt du traitement, est à mettre probablement sur le compte d'une hépatite virale.

Aussi rassurante que soit la découverte d'une hépatopathie permettant d'expliquer un certain nombre d'issues fatales, le problème du rôle adjuvant de la Rifampicine ou de l'association Rifampicine-Isoniazide reste posé, spécialement chez les sujets présentant des anomalies hépatiques antérieures.

VII - DISCUSSION DES PRINCIPAUX FACTEURS INTERVENANT DANS L'HEPATOTOXICITE DE LA RIFAMPICINE.

a) - Problème de l'état hépatique antérieur, de la dose et de la fréquence d'administration de la Rifampicine.

S'il est délicat de fixer un ordre de grandeur précis, il semble d'après la plupart des auteurs, que la présence d'altération hépatique, dominant surtout en France par la cirrhose alcolique, prédispose plus fréquemment à la survenue d'incidents purement biologiques et surtout d'ictères: 12% dans la série de Decroix (29). Enfin, chez ces derniers, intervient de façon encore plus prépondérante, la notion de dose, comme nous allons le voir.

D'après ce travail, un certain nombre d'éléments peuvent être notés:

- Il paraît, tout d'abord, incontestable que la Rifampicine est plus lentement métabolisée chez le cirrhotique que chez le sujet normal. Cette constatation, qui n'est pas surprenante compte tenu des altérations fonctionnelles hépato-cellulaires de ces sujets, rend compte de l'augmentation en quantité et en durée des taux de Rifampicinénie. Des résultats analogues ont été obtenus par Constans et coll.(20).
- Un autre phénomène extrèmement intéressant, est la mise en évidence du passage dans la circulation générale d'une importante quantité de Rifampicine désacétylée qui, on le sait, a le même pouvoir bactéricide que la Rifampicine libre. A l'état normal, comme nous l'avons vu, la fraction désacytélée véhiculée par la bile, n'est pas réabsorbée par la muqueuse intestinale et se trouve ainsi éliminée par les fécès. Les mécanismes permettant le passage de désacétyl-Rifampicine dans la circulation générale chez le cirrhotique ne sont pas simples à élucider. Schématiquement, deux possibilités hypothétiques:

- Il est possible que le déficit fonctionnel de la cellule hépatique interfère avec l'élimination biliaire de la désacétyl-Rifampicine créant ainsi une accumulation dans la cellule hépatique aboutissant à un passage sanguin par l'intermédiaire de la circulation portale (24).

- Mais il n'est pas exclus que chez le cirrhotique, le métabolisme de la Rifampicine ne soit pas en partie assuré par d'autres cellules que l'hépatocyte, en particulier, par des cellules circulantes telles que les macrophages; mais, dans l'état actuel de nos connaissances, ces hypothèses ne reposent sur aucun fait encore démontré.

Quoiqu'il en soit, il apparaît que le problème de la dose de Rifampicine est extrêmement important chez ces sujets au métabolisme de détoxication perturbé; et, si certains auteurs ont testé des doses importantes de l'ordre de 900 mg voire plus (50), la plupart des auteurs s'accorde à donner une dose quotidienne de 300 mg de Rifampicine, dose permettant d'obtenir des taux sanguins largement bactéricides car, douze heures après la prise du médicament, des taux sanguins supérieurs à vingt fois la concentration inhibitrice minimale sont encore observés. Ajoutons que dans cette série de douze malades, sur une période d'observation de six mois, il n'a pas été constaté d'accidents de toxicité.

Une autre étude intéressante, concernant la réduction des doses totales de Rifampicine, est l'essais de traitement intermittent de la tuberculose pulmonaire démontré dans un travail de Decroix et coll. (26). Cette étude comprend deux régimes thérapeutiques:

- Un régime auotidien: traitement par 600 mg de Rifampicine plus 450 mg d'Isoniazide, en une prise quotidienne le mqtin à jeun six jours par semaine.

- Régime intermittent: traitement par 900 mg de Rifampicine plus 750 mg d'Isoniazide, en une prise le matin, à jeun, deux fois par semaine.

Ainsi, 102 malades sont entrés dans l'essais thérapeutique, dont 49 dans le groupe traité quotidiennement, 53 dans le groupe traité de façon intermittente. Il a été observé au total 4 ictères, tous précoces, dont deux ont nécessité l'arrêt prolongé du traitement. Trois de ces ictères sont apparus lors de traitements quotidiens, un ictère lors du traitement intermittent. En plus de ces ictères, des élévations transitoires et modérées des transaminases ont été noté lors du premier mois de traitement chez trois malades du groupe quotidien et cinq malades du groupe intermittent.

Ces résultats sont trop peu nombreux pour avoir une valeur significative, néanmoins il semble que la pratique d'un régime intermittent, du fait de la réduction des doses totales de Rifampicine, tende à réduire la fréquence des accidents toxiques.

- Quoiqu'il en soit, qu'il existe ou non une atteinte hépatique, une règle doit dicter la prescription de rifampicine : à savoir, utiliser les doses minimums donnant des taux sériques suffisants afin que s'exerce le maximum des faits bactéricides.

- A cet effet un examen biologique prend une valeur considérable ; c'est l'étude des taux sériques de rifampicine. Comme nous l'avons vu précédemment, (Constans) chez le sujet normal, on peut distinguer deux sortes de réponses :

- une réponse de type lent, avec pic élevé et retardé.

- une réponse de type rapide, avec pic de moindre importance et d'apparition précoce.

Ainsi dans une série de Rocher (80), comprenant 102 tuberculeuses traitées par des doses variables de rifampicine, respectivement (< à 10 mg/kg, comprises entre 10 et 12 mg/kg > à 12 mg/kg). Les taux sériques correspondant étaient respectivement, pour les malades recevant un traitement < à 10 mg/kg (22 sujets), 1 sujet présentait un taux inférieur à 5 mcg/ml ; 8 sujets entre 5 et 10 mcg/ml ; 26 sujets entre 1o et 40 mcg/ml et enfin 6 sujets présentaient un taux supérieur à 40 mcg/ml.

- entre 10 et 12 mg/kg (29 sujets) : 3 sujets présentaient un taux inférieur à 5 mcg/ml, 8 entre 5 et 10 mcg/ml, 40 entre 10 et 40 mcg/ml, enfin 8 sujets présentaient un taux supérieur à 40 mcg/ml.

- Enfin pour des doses supérieures à 12 mg/kg (51 sujets) : sujets présentaient un taux inférieur à 5 mcg/ml, 11 entre 5 et 10 mcg/ml, 70 entre 10 et 40 mcg/ml et enfin 22 sujets présentaient un taux supérieur à 40 mcg/ml.

Ainsi, il apparaît clairement, que si l'on élève la dose, les

taux sériques maximaux augmentent aussi de façon générale, mais n'impliquent pas des réactions individuelles qui sont loin d'être négligeable, comme le montre l'étude de cette série.

Ainsi chez le sujet normal, si la dose de 600 mg est communément admise, on ne manquera pas de l'adapter aux variations individuelles. En particulier, chez les métaboliseurs rapides, on sera amené, dans certains cas à augmenter ces doses, à les diminuer par contre chez les métaboliseurs lents, afin d'éviter toute surcharge thérapeutique. Enfin, chez les malades présentant des altérations hépatiques, en particulier cirrhotiques, des doses de l'ordre de 300 mg par jour semblent être bien supportées tout en réalisant une concentration sérique considérée comme sûrement efficace in vivo chez l'homme, ainsi que l'on montré Rautlin de la Roy & coll. (75).

b) Problème de l'association rifampicine-isoniazide et responsabilités respectives :

Ce problème est le centre d'étude de l'hépatotoxicité de la rifampicine étant donné que la plupart des expérimentations cliniques ont été pratiquées avec l'association rifampicine-isoniazide.

Afin de déterminer les responsabilités respectives, nous essaierons d'étudier chacun des médicaments au cours des expérimentations animales et des rares essais cliniques en monothérapie.

1) Il a été prouvé expérimentalement chez l'animal que isoniazide est doué d'hépatotoxicité réalisant principalement des lésions de steatose et plus rarement de nécrose. (Marche & Coll. (54).

D'autre part, on a montré chez le rat que l'administration isonizide entraîne des modifications enzymatiques hépatiques, particulièrement marquées en ce

qui concerne les SGOT, d'autant plus prononcées que le traitement a été plus prolongé et réversible après l'arrêt de celui-ci. Cette modification des SGOT est facilement explicable si l'on se rappelle des altérations de l'isonizide avec le métabolisme de la vitamine B_6 , réagissant principalement avec le phosphate de pyridoxal. Il est important de rappeler le métabolisme hépatique de l'isoniazide qui subit normalement une réaction d'acétylation intracytoplasmique. Le rôle de cette dernière est importante puisque l'on sait qu'elle peut être de durée variable suivant les espèces. En particulier, celle-ci est toujours lente chez les chiens et s'accompagne habituellement de lésions de mécrose et de stéatose. Par contre, chez l'homme, en pratique quotidienne, l'expérience a démontré l'inocuité quasi absolue du produit ; cependant, il a été parfois incriminé comme facteur d'élévation des transaminases (Scharer, 1969) ou même d'ictère (Davis, 1961; Reynolds, 1962).

2) Parallèlement, lors des expérimentations animales, la rifampicine n'a jamais donné d'altération struturale de la cellules hépatite, qu'il s'agisse de stéatose ou de nécrose. Cliniquement, la rifampicine en monothérapie se complique exceptionnellement d'une ictère ; le seul cas connu, rapporté par Tacquet concernant un diabètique traité à la carbutamide, dont l'effet cholestatique est connu.

3) Ansi, il apparaît que la rifampicine peut jouer, vis à vis de la toxicité de l'isoniazide pour les hépatocytes un rôle révélateur. Bien plus, il semble que ce soit les inactivateurs lents de l'isoniazide qui lors de l'association sont particulièrement vulnérable comme le montre Rocher (80). On sait d'autre part que l'administration conjointe d'isoniazide et de rifampicine ne modifie pas les taux sériques de cette dernière (Canetti). C'est dire que les anomalies hépatiques observées ne sont certainement pas à mettre sur le compte d'un surdosage éventuel en rifampicine.

De cette étude, il ressort que la toxicité hépatique pourrait être dûe à l'association rifampicine-isoniazide, les sujets métabolisants lentement l'isoniazide étant plus sensible à cette association.

Sur un plan pratique, il paraît donc important de contrôler les taux sériques d'isoniazide et d'être prudent vis à vis des doses de rifampicine chez les malades à taux d'isoniazidémie élevé.

c) Relations avec les stéroïdiens hormonaux :

Un autre élément important à étudier la fréquence des accidents hépatotoxique de la rifampicine chez les femmes en état d'inflation ou de déflation des stéroïdes hormonaux.

Comme l'ont montré Rocher et coll. (80) sur une série de 102 tuberculeuses, aucune des malades ménopausées (c'est-à-dire en état de déflation oestroprogestative) n'a montré d'hépatite toxique. Par ailleurs, les malades en état d'inflation des stéroïdes hormonaux dûes à la grossesse, ont présenté plus fréquemment une hépatite toxique ou une perturbation du fonctionnement hépatite, que les malades en état d'activité génitale et non enceintes.

D'autre part, les thérapeutiques entraînant une surcharge oestrogénique en particulier par le cyclophenyl semblent entraîner aussi une augmentation des accidents toxiques.

d) Schéma hypothétique des mécanismes toxiques :

A côté des phénomènes d'hypersensibilité (positivité du test de transformation lymphoblastique) qui pourraient expliquer une action toxique de la rifampicine, de l'isoniazide ou de son association, sans que l'on puisse prouver cette hypothèse ; la plupart des accidents toxiques semble devoir être mis sur le compte d'un débordement des capacités de métabolisation du foie. En effet, la rifampicine seule produit des phénomènes de compétition au début du traitement sur la captation ou l'excrétion des drogues par le foie. Néanmoins, ce phénomène n'est aucunement pathologique. Par contre, la toxicité de la rifampicine en association avec l'isoniazide pourrait peut être s'expliquer par une compétition métabolique avec l'isoniazide en ralentissant le métabolisme de ce dernier et exaltant son pouvoir toxique.

A côté de son potentiel hépatotoxique, la rifampicine s'individualise surtout à la lumière des travaux moderne par son pouvoir inducteur enzymatique hépatique.

VIII - MISE EN EVIDENCE DU POUVOIR INDUCTEUR DE LA RIFAMPICINE :

- Ce phénomène a déjà été soupçonné devant l'observation de la baisse des taux sériques de rifampicine après le premier mois, ainsi que de quelques observations de malades sous antivitamines K qui présentaient une baisse d'activité de ce dernier lors d'un traitement associé à la rifampicine.

Les phénomènes d'induction particulièrement bien connus et étudiés pour les barbituriques ont montré, en expérimentation animale, à l'étude ultrastructurale du foie des modifications portant sur le réticulum endoplasmique lisse.

Des études identiques, chez l'animal, traité par la rifampicine ont mis en évidence des transformations identiques du réticulum endoplasmique lisse. D'après un travail de Jezequel (45), chez des cobayes recevant des doses de 80 mg/kg/jour, dès le deuxième jour du traitement, presque tous les hépatocytes montraient un accroissement du réticulum endoplasmique lisse. De plus, on observe des modifications morphologiques de ce dernier, les vésicules prenant un aspect tubulaire.

Après cinq jours de traitement, l'augmentations du réticulum endoplasmique était encore plus évidente, tous les hépatocytes étant concernés. Le réticulum endoplasmique lisse occupait le quart ou la moitié du cytoplasme de l'hépatocyte.

Enfin, après dix jours, on observait encore les mêmes modifications. Par contre, le réticulum endoplasmique granulaire restait inchangé.

Ainsi, ces modifications du réticulum endoplasmique lisse sont en tous points comparables à celles observées après l'absoprtion de drogues variées dont le prototype est le phénobarbital (Remmer, 77). Cet accroissement du réticulum endoplasmique lisse doit être considéré comme l'expression morphologique d'une induction enzymatique.

- De même, des études chez l'homme ont montré une augmentation du réticulum endoplasmique lisse (Hakim & coll. 42). Elle en diffère cependant par deux points : elle est à la fois quantitativement et qualitativement moins importante. En effet,

les remaniements membranaires à type d'empruntes digitales ou de figures myéliques couramment constatés chez l'animal après induction enzymatique, n'a jamais été retrouvé dans les biopsies et l'augmentations du nombre des vésicules tubules n'atteint pas l'ampleur de celles observées chez l'animal.

Ces différences morphologiques pourraient s'expliquer principalement par une différence d'expèces : en effet, il n'est pas établi avec certitude que le réticulum endoplasmique lisse réagisse après induction de la même façon chez l'homme et chez l'animal. Les seuls travaux actuels publiés chez l'homme concerne les modifications du réticulum endoplasmique lisse après intoxication alcoolique subaiguë ou après administration de phénobarbital. Dans toutes ces études, les critères choisis comme arguments morphologiques en faveur d'une prolifération sont sensiblement différents des aspects observés chez l'animal.

Il a été montré par ailleurs que les hépatocytes ne réagissaient pas de la même façon à une drogue inductrice selon leur position dans le lobule hépatite ; les modifications les plus précoces et les plus importantes s'observant dans les cellules centrolobulaires.

Les mêmes modifications s'observent chez des malades traités par l'association rifampicine-isoniazide.

- D'autre part, dans ce même travail, ont été pratiqués des dosages biochimiques hépatiques, comportant l'étude comparative des activités bilirubine et paranitrophenol glucuronyl transphérasique hépatique, à la fois chez des malades traités par la rifampicine seule et par l'association de rifampicine-isoniazide-streptomycine.

Cette analyse a montré l'absence de modification de la teneur en protéine hépatique et de l'activité bilirubine glucuronyl transférasique tant chez les sujets traités par la rifampicine seule que chez ceux traités par son association.

Par contre, les activités paranitrophénol glucuronyl transférasique sont très augmentées tant après traitement par la rifampicine seule que lors de son association.

Ainsi il apparaît que la rifampicine seule ou associée est une puissant inducteur enzymatique microsomal comme en témoignent, et l'existence d'une prolif. ration du réticulum endoplasmique lisse et la forte augmentation d'activité para-nitrophénol glucuronyl transférasique.

- D'autre part, l'absence des faits sur la bilirubine glucuronyl transférase ne vient que confirmer l'existence d'au moins deux systèmes physiologiques de glucuroconjugaison.

S'il existe une voie commune microsomale de métabolisme des drogues dont l'induction est aspécifique, les inductions spécifiques sont toute. aussi importantes.

IX - CONDUITE PRATIQUE A TENIR CHEZ LES MALADES SOUS RIFAMPICINE :

Bien que la rifampicine en elle-même ne semble pas présenter de toxicité hépatique propre, il importe à l'évidence de limiter le nombre d'incident voire dans de rares cas d'accidents.

A cette fin, il faut d'une part être très prudent chez des malades présentant des anomalies hépatiques antérieures, prudence qui s'exerce non seulement vis-à-vis de la dose de rifampicine qui ne devra pas dépasser dans ces cas 300 mg/jour mais aussi vis-à-vis de la surveillance biologique hépatique qui devra être minutieuse, moins impérative après le premier mois; d'autre part, chez des malades au foie antérieurement sain, si l'on ne dépasse - rarement des doses de 600 mg , il semble important de déceler les métaboliseurs lents de l'isoniazide afin d'adapter les doses et la surveillance.

X - CONCLUSIONS

Si, dès le début des essais cliniques concernant le traitement par la rifampicine des tuberculoses pulmonaires, le problème de l'hépatotoxicité de la ri-

fampicine a été immédiatement soulevé devant la constatation d'un certain nombre d'anomalies tant cliniques que biologiques et histologiques.

A la lumière des travaux actuels concernant essentiellement le métabolisme hépatique de détoxication des drogues en général, centré sur le problème de l'induction enzymatique, il semble qu'il faille reprendre avec beaucoup de circonspection les différentes observations d'ictères, d'élévation des trans aminases, de modifications histologiques du foie. En effet, la rifampicine s'individualisant surtout par son pouvoir inducteur enzymatique microsomal il semble que ce soit principalement l'association rifampicine-isoniazide qui présente le maximum de pouvoirs hépatotoxiques, et ce d'autant plus que l'isoniazide est métabolisé plus lentement. Ainsi les effets hépatotoxiques semblent être le fait d'un débordement transitoire de la capacités de détoxication des drogues par le foie dû, soit à des insuffisances hépato-cellulaires antérieures, soit à des insuffisances fonctionnelles par compétition.

Grâce à des indications plus strictes et une surveillance plus appropriée, la rifampicine garde ainsi dans le traitement de la tuberculose pulmonaire une place de choix.

B I B L I O G R A P H I E

I) - ACOCELLA G., BUNIVA G., FAUTO U. and Nicolis F.B. :
Absorption and élimination of the antibiotic Rifampicine in newborns and children - 6 th Intern Congress of chemotherapie, Tokyo, Aug. I969

2) - ACOCCELLA G., PAGANI V., MARCHETTI M., BARONI G.C. and F.B. NICOLIS :
Kinetic studies on Rifampicine, chemothérapie, I97I, I6 : 356.370

3) - ACOCELLA G., BONOLLO L., GAZIMOLCHI M., MAINARCH M., TENCONI L.T., NICOLIS F.B. :
I972, Kinetics of Rifampicine and isoniazid administration alone and incombination to normal subjects and patients with liver disease, Gut. I3,47.

4) - BATTEN J. :
Rifampicine in treatement of experimental tuberculosis in mice, Tubercle. (London). I969,50, p. 294.

5) - BERGAMINI M., FERRARIO A., FOWST G. :
Considérations sur l'emploi de la Rifampicine dans la tuberculose et sur la tolérance dans l'emsemble des cas traîtés. " Revue de Tuber. et pneum. " T33 bis, I969, p. 295 - 305.

6) - BERTHELOT P. (I967): excretion of inconjugated bilirubin in rat bile, Bilirubin Métabolism edited by I. A.D., Bouchner, and B.H. Billing p. I89 - I97. Blackwell, Oxford.

7) - BONNEAU H., GIRHAL J.P., ALIBERT R., VARETTE I., TURANGER J. et CHAMBOURLIER P.
Rifampicine et ponction biopsie hépatique - Marseille Médical I970, n° [illegible]

8) - BROCARD H., AKOUN G., DEPIERRE A., MUON N. et TOBE F.M. :
Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine - Revue Tuberc. Pneumol. I969, 33 bis p. 2II - 225.

9 - BROUET G., MODAI J. et VERGER P. : essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie. Etude des taux sériques - Revue Tuberc. Pneumol. I969, 33 bis, p. 2II - 225.

IO) - BROUET G. : action thérapeutique des nouveaux antibiotiques, critères d'activité - Rev. Tuberc. Pneumol. (PARIS), I970, 34. I63 - 200

II) - BROUET G. : Expérience française de la Rifampicine. " Bull. Union Intern. contre la tuberc. ", vol XLIII, Juin I970

I2) - BURGER P.C., HERDSON P.B. I966, Phenobarbital induced fine structural changes in rat liver. Amer. J. Path. 48, 794.

I3) - CANETTI G., LE LIRZIN, M. PERVEN, RIST G. et GRUMBACH F. I968 : Some comparative aspects of Rifampinin and Isoniazide. Tuberc. Concl. 49, 367.

I4) - CANETTI G., LE LIRZIN M. et PERVEN G. : comparaison entre la Rifampicine et l'isoniazide. Dilutions inhibitrices du sérum de l'homme aux doses thérapeutiques habituelles - Rev. Tuberc. Pneumo. (PARIS) I969, 33^{bis}, 9I - 94.

I5) - CAPELLE P., DHUMEAUX D., MORA M., FELDMANN G. et BERTHELOT P. : effect of Rifampicine on liver function in man. Gut I972, I3, 366 - 37I

I6) - CAROLI P. et Coll. : les ictères de la Rifampicine . Hôpital St Antoine colloque du IO octobre I970.

I7) - CHEVREL B. : Rifampicine et foie. " Presse Méd. ", n°43, Oct.I97I, p. I9II - 2

I8) - COHEN R., KALSER M.H. et THOMSON R.V. : Fatal hepatic necrosis secondary to isoniazid therapy. J.A.M.A. , I96I, I76, p. 877.

I9) - CONNEY A.H. I967 . Pharmacological implications of microsomal enzyme induction - Pharmacol. Rev. I9, 3I7.

20) - CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G. et BARIETY M. : Les taux plasmatiques de Rifampicine, étude des corrélations cliniques et biologiques sur 400 dosages. " Rev. Tuberc. et Pneum.", T.33bis, I969, p. 97 - IIO

2I) - CONSTANS P., MORIN Y., SAINT PAUL M., BONNAUD G., COURY C. et BARIETY M. 56 tuberculoses pulmonaires récentes traîtées par l'association Rifampicine-isoniazide, selon une expérimentation codifiée. " Soc. Franç., Tuberc., Rev., Tuberc. Pneumo. ". I969, 33, p. I45-62

22) - CRIGLER J.F., GOLD V.I., I969. Effect of sodium phenobarbital on bilirubin metabolism in an infant with congenital, honhemolytic, inconjugated hyperbilirubinemia an Kernicterus. J. clin. Invest. 48 - 42

23) - CURCI G., NINNI A., SCOLES E. : quelques recherches sur la pharmacocinétique de la Rifampicine. " Rev. Tuberc. et Pneum.", T.33bis, I969, p.8I - 90

24) - CURCI G., NINNI A., IODICE F. (I969) : quelques considerations sur la pharmacocinetique de la Rifampicine. Acta -tuberc. pneum. Belg. 60, 276 - 287

25) - DAVIES D. et GLOW8ISKI J.J. : Jaundice due to isoniazid tubercle (London) I96I, 42, p. 504.

26) - DECROIX G., KREIS B., SORS CH., BIREMBAUM J., LE LIRZIN M., et CANETTI G.: Comparaison entte les régimes rifampicine-isoniazide administré quotidiennement et Rifampicine isoniazide administré deux fois par semaine. Rev. Tuberc. et Pneum, I969, 33,6, p. 75I - 68

27) - DECROIX G. : Effets collatéraux systémiques des traitements anti-tuberculeux intermittents par la Rifampicine. " Rev. Tuberc. ,N°7, Nov.I97I p. 733 - 742

28) - DECROIX G., KREIS B., SORS CH., BIREMBAUM J., LE LIRZIN M. et CANETTI G. Etude comparative du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'association Rifampicine-isoniazide administré quotidiennement et deux fois par semaine pendant une année. " Rev. Tuberc. et Pneum." I97I. T.35 N°I. p. 39 - 54

29) - DECROIX G. et DJUZOVIC V. : taux sanguin de Rifampicine chez les tuberculeux cirrhotiques. Rev. Tuberc. Pneumol. I972, 36.6

30) - DELANDE A., MONNIER J., ALBAREDE J.L., BOURSE R. et PUEL J. : la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Rev. Tuberc. Pneum. (PARIS) I969, 33bis, p. I55

3I) - DIEU J.Cl. : Rôle de l'I.N.A. dans l'hépatotoxicité de l'association I.N.H. Rifampicine dans la tuberculose de l'enfant. Journal de Médecine de Lyon I972,53

32) - ERLINGER S., Edmond M.? BERTHELOT P., BEHAMOU JP. and FAUVERT R. (I966) Effets de la Novoliocine sur le fonctionnement du foie. Etude expérimentale Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. II, 680- 686.

33) - FURESZ S., SCOTTI R., PALLANZA R. et Majelli E. : Rifampicine : A new Rifampicine III, Absorption, distribution and ilimination in man. Arzneimitt Forsch, I967, I7,534.

34) - FURESZ S. : propriétés biologiques de la Rifampicine ". Rev. Tuberc. et pneumo. " T.33bis, I969, p. I5-24

35 - FURESZ S. : propriétés chimiques et biologiques de la Rifampicine. " Antibio-Chemother." Bâle, T.I6, I970, p. I36

36 - GIRLING D. : Effets secondaires de la Rifampicine administrée de façon intermittente. " Bri. Med. J." 4; Oct. I97I, p. 23I

37 - GUILLERMAND J. : Toxicité et effets secondaires de l'I.N.H. Rev. du Prat. T. XIII,N° I8, 2277 - 2288

38 - GUILLERMAND J. : Interférences hépatiques de la Rifampicine. " Rev. Prat. I969, 20, p. 24I5 - 2433

39 - GRUMBACH F., CANETTI G., LE LIRZIN M. : Rifampicin in Daily an intermittent treatment of expirimental murine tuberculosis, with emphasis on late résults. Tubercle , London I969, 50, 280

40) - GRUBACH F. : Comparaison entre la Rifampicine et l'isoniazide. Activité expérimentale chez la souris. Symposium Lepetit, Janvier 69

4I)- HAKIM J., FELCHMANN G., BOUCHEROT J., BOIVIN P. et KREIS B. : I97I, Effect of Rifampicine, isoniazid and streptomycin on the human liver : a problème of enzyme induction . Gut I2, 76I

42) - HAKIM J., FELDMANN G., BOIVIN P., TROUBE H., BOUCHEROT J., PENAUD J., GUIBOUT P. et KREIS B.
Etude comparative des activités bilirubine et paranitrophenol glucuronyl transférasiques hépatiques. Patho. et Bio. I973, 2I, n°3 255 - 263

43) - HUGUES F.C. MARCHE C. Et MARCHE J. : Effets hépatobiliaire de l'association Rifampicine-Isoniazide. Etude histologique chez le rat (Théraphie I969, 899).

44) - HOLLINS P. : Jaunisse et Rifampicine " Tubercle" T.5I, n°3, I970, p. 328 - 32.

45) - JEZEQUEL A.M., ORLANDI F. and TENCONI L.T. Changes of the smooth endoplasmic reticulum induced by Rifampicine ub human an guinea pig hepatocytes. Gut I97I, I2, 984 - 987.

46) - JEZEQUEL A.M. and ORLANDI F. (I972) : Fine morphology of the liver as a parameter of clinical pharmacology In liver and drugs. Academic Press London and New York.

47) - JEZEQUEL A.M. and ORLANDI F. : fine structure of the liver under comb ined Treatment with Rifampicine + isoniazid. V th. meeting for the study of the liver Versailles Juillet 72

48) - KERBERB H., SCHMID K., MEYER BRUNOT H.G., I968 : The metabolic fate of Rimactone in the animal and in man. Symposium on Rimactone. Ciba, Bâle, 20.

49 - KREIS B., ISRAEL L., PRATET S. et Coll. : Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'association Rifampicine-Isoniazide-Streptomycine et remise au travail dans le 45ème J. Rev. Tuberc. Pneumol.(PARIS) I969, 33, p. I09I

50) - KREIS B. et BOUTONNET G. : élévation des transaminases set ictères au cours du traitement par la Rifampicine associée à l'Isionazide. Rev. de Tu berc. et Pneumo, I970, n°8, p. I097-II06

5I) - LEES A. : Jaunisse après Rifampicine " Brit. J. Dis. Chest. " T.64, n°2 I970, p. 90-5

52) - LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., ACHARD F., et BREFORT G. : les ictères au cours du traitement par la Rifampicine. " Rev. Tuberc. et Pneumo." n°3, I969, p. 393 - 403.

53) - LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., DIUTE P. et BREFORT G. : Epidimiologie de l'ictère chez I974 tuberculeux hospitalisés, traîtés ou non par la Rifampicine. Rev. Tuberc. Pneumol. I970,34, p. 296

54) - LEVI A.J., GATMAITAN Z. and AZIAS I.M. (I969) : Two hepatic cytoplasmic proteins fonctions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, Sulfobromophtaléin and other anious. J. Clin. Invest. 48, 2I56-2I67.

55) - LEVI A.J., SHERLOCK S., and WALKER P. I968, : Phenylbutazone and Isoniazid metabolism in patients with liver disease in relation to previous drug therapy/ Lancet , I, I275-I279.

56) - LEVI-VALENSI P, GIROULLE H., PLAQUET R., DUPAS J.L., ABRIC J., Mlle DANSE E. et VONACHEN P. : Etude des variations des transaminases avant tout traitement et au cours du traitement de la tuberculose par la Rifampicine " Rev. Tuberc., n°9, Avril-Mai I970, p. 422-8

57) - MA M.H., BIEMPICAL L. , I97I : the normal human liver cell. Amer. J. Pathol. 62, 353

58 - MAGGI N., FURESZ S., PALLANZA R., et PELIZZA G. : Rifampicin desacetylation in the human organism. Arzneimittel-Forsch, I969, I9, p. 65I

59 - MARCHE J., HUGUES F.C., GRAISELY B. et MARCHE C. : Les hépatites ictérigènes au cours du traitement associant Isoniazide et Rifampicine. Rev. de Tuberc. et Pneumol. I97I, 35, n°I, 55 - 76

60 - MARTIN C., ARTHAUD J.B. : Hepatitis after I.N.H. administration. " New England. J. Med ". I970, 282, p. 433

6I) - MELDOLESI J., CLEMENTI F. I967. Le réticulum endoplasmique de la cellule hépatique après administration de médicaments. Path. Biol. I5, 2I5

62) - MERRIT A.D., FETTER B.F. : Toxic hepatic necrosis due to I.N.H. " Ann. Intern. Med. " I959, 50, p. 804

63) - MORERE P., STRAIN J.P., BOUREILLE J. et NOUVET G. : ictère et cytolyse chez les malades recevant à la fois Rifampicine et isoniazide. " Rev. Tuberc. I970, 34, I, p. IIOI, III9.

64) - MORERE P., BOUREILLE J., MATRAY F., STRAIN J.P. et METAYER P. : Etude de la fonction hépatique chez les malades traîtés par la Rifampicine. " Rev. Tuberc. " n° 3, Avril-Mai I970, p. 403,I4

65) - ORRENIUS S,, ERICSSON J.L.E., ERNSTER L., I965, : Phenobarbital induced synthesis of the microsomal drug metabolizing enzyme system and its relations by to the pro liferation of endoplasmic membranes. A morphological and Biochemical Study J. Cell. Biol. 25, 6, 27.

66) - OURY M., TUCHAIS E., TUCHAIS M. : Epidémiologie des ictères dans un service de phtsiologie; responsabilité de la Rifampicine. " Rev. Tuberc." n°3, avril-mai I970, p. 4I5-2I

67) - PALLANZA R., ARIOLI V., FURESZ S. et BOLZONI G. : Rifampicine : an new Rifampicin II. Laboratory studies an the antituberculoses activity and preliminary clinical observations. Arzneimittel-Forsch I967, I7, p. 529

68) - PETERS J.H., MILLER K.S. and BROWN P. (I965) Studies on the metabolic basis for the genitically determindd capacites for isoniazid inactivation in man. J. Pharm. exp. Ther. I50, 298, 304.

69) - PIERON R. : ictères et Rifampicine. "Sem. des Hôp." n° 20, avril I97I, p. I286-95

70) - PIERON R. : les accidents de la Rifampicine."Prog. Med.", n°2, I97I, p. I3

7I - PLONTEUX G., TOULET J., VITEAU J.M., ABIVEN M. et BONFANTE W. : Tolérance hépatique, chez l'homme de l'association Rifampicine-Isoniazide. Ann. Gastro. Entérol. I97I, 7, I - 24

72- POPPER H., RUBIN E., GARCHIOL D., SCHAFFNER F. and PARONETTO F. Drug-induced liver disease Arch. Intern. Med., Fev. I965, II5, I28-I36

73 - PORVEN G. et CANETTI G. : les taux de Rifampicine dans le sérum de l'homme. " Rev. Tuberc. Pneumo." I968, 32, 707, 7I6

74 - RAULTIN DE LA ROY Y., MORICHAU G., BEAUCHAUT G., BREUIL K. et PATTE F. : Taux sérique de Rifampicine avec des posologies réduites. Rev. Tuberc. Pneumol. I97I, 35, 342-350.

75 - RAULTIN DE LA ROY . , BEAUCHAUT G., BREUIL K, et PATTE F. : diminution du taux sérique de la Rifampicine par le phénobarbital. Press, Médic. I97I, 79, 72I.

76 - REIMERS D. : emploi simultané de Rifampicine et autres agents antituberculeux et contraceptifs oraux " Prax. Pneum. " 25 Mai I97I, p.255 - 62

77 - REMMER H. - I970 : the role of the liver in drug metabolism. Amer. J. Med. 49, 6I7

78 - RIESS W., SCHMID K., KEBERLE H., DEHLI L., SPRING P. - I969 - Pharmaco kinetics studies in the field of Rifampicins. 6th intern. Congress. of chemother. Tokyo 80

79 - ROCHER G., HAQUR P., VIALLIER J., BOUVRY F. et VAN THEEMSCHE G. : Rifampicine, gestation, contraception hormonale, ménopause et sinescence Rev. Tuberc. Pneumol. I97I,35, 695, 7I2.

80 - ROCHER G., VIALLIER J. et BOUVRY F. : taux sérique et toxicité hépatiqee de la Rifampicine administrée en association avec l'éthambutol, l'Isoniazide, des barbituriques, des neuroleptiques, de l'Imipramine et des stéroïdes sexuels. Rev. Inst. Pasteur de Lyon I972, T.5, n°3 p. 33I - 360

8I - RUBIN E., LIEBER C.S. I967 : EAr fine structural changes in the human liver induced by alcohol. Gastroenterology, 52, I.

82 - SCHARER et SMITH J.P. : sérum transaminase elevation and other hepatic abnormalities in Patient receiving. Isoniazid. Annals of Inter. Med. Vol. 7I, 6, I969, III3, II20.

83 - SEHM. : Rifampicine et dommages hépatiques ."Prax. Pneumo.", 7, I970, p. 439.

84 - SEHM. : Comportement des transaminases au cours du traitement par la Rifampicine. " Prax. Pneumo. " 6, I97I, p. 329

85 - SERINGUE ph. : sur la diminution du taux sérique de la Rifampicine par le Phenobarbital. Press. Med. I97I, 79, p. 72I.

86 - SOEJIMA R. : Hépatites causées par la Rifampicine. " Tuberculosis ", T. 46 n° I, I97I, p. I - 4

87 - SMITH J. : Hépatotoxicité de la Rifampicine-isoniazide et inactivité de l'isoniazide. Chest. n°6, Juin I972, p. 587 - 8

88 - SYMPOSIUM LEPETIT : Tolérance hépatique de la Rifampicine. Réunion du I3 février 70

89 - TARRANGER J., GIRHAL J.P., GIACCHERO G. : Rifampicine et fonctions hépatiques Rev. Tuberc. Pneumol. I970, 34, 7I7 - 720.

90 - TARANGER J., GIRHAL J.P., TERRASSON DE FOUGERES G. et ALIBER R. : Coma hépatique par surdosage de Rifampicine. Marseille Med. I970, I07, p. 923.

9I - TENCONI L.T. and ARRIGONI-MORTILLI E. : Experimental study of Rifampicin and Isoniazid effect on rat liver. Vème Congrès Intern. infect. Vienne I970.

92 - TUCHAIS E., PILLOT J., SIMARD C., BERTRAND G. et OURY M. : Etude histologique des hépatites observées au cours du traitement par la Rifampicine Rev. de Tuberc. et Pneum., T.35, n°2, I85 - I96

93 - VERBIST L. : Rifampicin activity in vitro and in established tuberculosis in mice. Acta. Tuberc. pneumol. Belg. I969,60, p. 397

94 - VERBIST L. : Rifampicin Blood levels in man. Acta Tuberc. Pneumol. Belg. I969, 60 - 289 - 298